

PROFIL DISOLUSI *IN VITRO* TABLET LEVOFLOKSASIN GENERIK DAN LEVOFLOKSASIN NON GENERIK

Frisky Almuksiti*, Ika Yuni Astuti*, Didik Setiawan*

*Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto, Jl. Raya Dukuwaluh,
PO Box 202, Purwokerto 53182*

ABSTRAK

Levofloksasin merupakan antibiotik berspektrum luas golongan kuinolon. Levofloksasin digunakan untuk mengobati infeksi bakteri yang terjadi di saluran pernafasan, saluran kencing dan kulit. Hingga saat ini Levofloksasin belum terdaftar dalam monografi USP, sehingga belum memiliki metode disolusi yang pasti. Uji disolusi *in vitro* sangat penting untuk memastikan kualitas suatu produk obat dengan cara melihat profil pelepasan obat dalam medium pembawanya dan untuk memperkirakan profil disolusi obat yang terjadi didalam tubuh. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan profil disolusi tablet Levofloksasin dalam medium HCl 0,1 N dan dalam medium dapar fosfat pH 7,4, serta untuk membandingkan profil disolusi antara tablet Levofloksasin generik dengan non generik. Uji disolusi menggunakan metode pengaduk tipe dayung, medium HCl 0,1 N atau dapar fosfat pH 7,4 sebanyak 900 ml, suhu dijaga pada $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, dengan kecepatan perputaran 50 rpm. Sampel diambil (5 ml) pada menit ke 5, 10, 20, 30 dan 45 dan volume yang diambil digantikan dengan medium yang baru. Sampel kemudian dibaca serapannya dengan spektrofotometer pada λ maksimum. Hasil uji disolusi menunjukkan bahwa konsentrasi obat Levofloksasin yang dilepaskan mencapai lebih dari 80% pada menit ke 45. Profil disolusi Levofloksasin dalam medium HCl 0,1 N lebih baik dari pada profil disolusi Levofloksasin dalam medium dapar fosfat pH 7,4, dan tidak ada perbedaan yang signifikan antara tablet Levofloksasin generik dengan non generik.

Kata kunci : profil disolusi, *in vitro*, levofloksasin

ABSTRACT

Levofloxacin is an antibiotic broad spectrum of quinolon. It has been used to treat bacterial infections in respiratory tract, urinary tract, and skin. Till in this time Levofloxacin no in monograph in USP, hence not yet owned definitive dissolution method. The in vitro dissolution testing very important to ensure quality of drug product with show that drug release in this solvent and to the prediction of in vivo performance. This research was proposed to compare dissolution profile Levofloxacin tablet in HCl 0.1 N medium and Phosphat buffer of pH 7.4, and also to compare profile dissolution of generic Levofloxacin with non generic one. In the dissolution testing used paddle methode. Medium was 900 ml of HCl 0.1 N and Phosphat buffer of pH 7.4 at $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ with a speed 50 rpm. Sample aliquots (5 mL) were withdrawn at 5, 10, 20, 30 and 45

minutes and replaced with equal volumes of fresh medium. Sample was absorbed with spectrophotometrically at λ max. The results of dissolution showed that the drug concentrations of Levofloxacin reaching more than 80% is released over 45 minutes. Dissolution profile of Levofloxacin in HCl 0.1 N medium better than Levofloxacin in Phosphat buffer of pH 7.4 medium and no significantly differences between generic Levofloxacin with non generic Levofloxacin.

Key words : dissolution profile, in vitro, levofloxacin.

Pendahuluan

Levofloksasin adalah antibiotik golongan kuinolon yang mempunyai spektrum kerja luas terhadap bakteri Gram positif dan bakteri Gram negatif, dengan cara menghambat topoisomerase II pada DNA bakteri. Produk Levofloksasin ada yang generik dan non generik, digunakan dalam terapi untuk mengobati infeksi saluran pernafasan, infeksi saluran kemih dan infeksi kulit (Sultana, 2004). Sediaan yang bermutu dapat dilihat dari berbagai aspek, salah satunya harus memenuhi kriteria yang dipersyaratkan dalam Farmakope (Harianto, 2006).

Levofloksasin merupakan obat baru yang telah mendapat izin untuk dipublikasikan oleh FDA (*Food and Drugs Administration*) pada tahun 1996, akan tetapi hingga saat ini belum terdaftar dalam Farmakope Indonesia. Obat baru yang diperdagangkan harus menempuh uji bioavailabilitas dan bioekuivalen (BABE) untuk memberikan

jaminan kepada masyarakat bahwa produk tersebut memenuhi standar efikasi, keamanan dan mutu yang dibutuhkan (BPOM, 2005).

Syarat dalam Farmakope dan uji dalam BABE yang berkaitan dengan obat baru bentuk padat peroral berupa tablet atau kapsul yaitu melakukan uji disolusi dan mengamati profil disolusinya. Disolusi merupakan proses dimana suatu zat padat melarut dalam media pembawanya menghasilkan suatu larutan homogen. Sediaan padat peroral (tablet atau kapsul) yang memiliki laju disolusi yang baik dan cepat dari suatu sediaan maka akan membantu pada proses absorpsinya. Obat yang terabsorpsi akan memberikan respon farmakologi dan terapeutik, maka bioavailabilitasnya juga baik (Sutriyo, 2005).

Penelitian tentang disolusi tablet Levofloksasin telah dilakukan. Beberapa diantaranya FDA (2008) dan Thakkar (2009) menggunakan metode

pengaduk tipe dayung (*paddle*), dengan medium asam berupa larutan asam hidroklorida (HCl) 0,1 N sebanyak 900 ml. Suhu dijaga 37 ± 0.5 °C, dengan kecepatan perputaran *paddle* 50 rpm. Sultana (2004) melakukan penelitian tentang disolusi Levofloksasin dengan menggunakan metode *paddle* juga, akan tetapi menggunakan medium yang bervariasi pH (pH 1,2; pH 7,4 dan pH 9,0) dan penambahan elemen logam (Ca, Mg, Cr, Fe, Co, Ni, Cu, Cd dan Zn), yang bertujuan untuk melihat pembentukan kompleks logam dengan Levofloksasin yang dapat menyebabkan terganggunya proses disolusi.

Pada penelitian ini akan melihat dan menentukan medium mana yang memberikan profil disolusi tablet Levofloksasin yang paling baik, medium asam (HCl 0,1 N) yang dikonversikan sebagai medium yang mengikuti pH lambung (*gastrik*) atau pada medium basa (dapar fosfat pH 7,4) yang dikonversikan sebagai medium yang mengikuti pH usus (*intestinal*). Hal tersebut akan dilihat dari profil disolusinya, yaitu kecepatan melepas dan melarutnya zat aktif dalam medium pembawanya pada waktu tertentu. Dalam penelitian ini akan dibandingkan tablet Levofloksasin generik dengan non

generik dari segi profil disolusinya untuk menjamin tidak adanya perbedaan efikasi, sehingga permasalahan mutu dan harga tidak lagi diperdebatkan.

Metode Penelitian

Bahan: baku pembanding Levofloksasin (PT Indofarma), tablet Levofloksasin, HCl p.a (E. Merck), KH_2PO_4 p.a (E. Merck), Na_2HPO_4 p.a (E. Merck), NaCl p.a (E. Merck) dan aquabidestilata (PT Otsuka).

Alat: *Dissolution tester* (LID-6D, INC-USA), spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu UVPC-1601), pH meter, timbangan analitik dan alat-alat gelas yang lazim digunakan di laboratorium analisis.

Cara Kerja

1. Pembuatan Larutan Stok Levofloksasin
 - a. Larutan Stok Levofloksasin dalam Larutan HCl 0,1 N
Levofloxacin baku ditimbang dengan seksama 100 mg, dilarutkan dalam 1000 ml larutan HCl 0,1 N (Thakkar, 2009).
 - b. Larutan Stok Levofloksasin dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,4

Levofloksasin baku ditimbang dengan seksama 100 mg, dilarutkan dalam 1000 ml larutan dapar fosfat pH 7,4 (Sultana, 2004).

2. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Larutan Levofloksasin (HCl 0,1 N atau dapar fosfat pH 7,4) dengan konsentrasi 1 mg% dibaca serapannya Spektrofotometer pada panjang gelombang antara 200-400 nm. Dilihat panjang gelombang mana yang memberikan serapan maksimum (Purwati, 2005).

3. Uji Linieritas (pembuatan kurva baku)

Dibuat seri kadar 0,1-1,0 mg% dari larutan stok Levofloksasin 10 mg% (Thakkar, 2009). Masing-masing kadar dibaca serapannya pada panjang gelombang maksimum. Hasil yang diperoleh dicatat dan dibuat kurva baku persamaan garis regresi linier, serapan terhadap konsentrasi Levofloksasin. Dihitung koefisien korelasinya.

4. Uji Keseksamaan (presisi)

Uji keseksamaan ini dilakukan secara berulang kali dengan metode yang sama, kondisi sama dan interval waktu yang pendek.

Sehingga presisi uji disolusi ini dilakukan dengan cara melakukan disolusi terhadap sediaan tablet, sampel yang digunakan paling sedikit enam replika. Kemudian data yang dihasilkan diolah, diukur simpangan baku dan simpangan baku relatifnya untuk menunjukkan derajat kesesuaian hasil yang satu dengan yang lainnya jika prosedur diterapkan secara berulang (Harmita, 2004).

5. Uji Disolusi

Disolusi menggunakan metode pengaduk tipe dayung (*peddle*), dengan medium (HCl 0,1 N atau dapar fosfat pH 7,4) sebanyak 900 ml. Suhu dijaga 37 ± 0.5 °C, dengan kecepatan perputaran pedle 50 rpm Thakkar (2009). Sampel larutan diambil pada menit ke 5, 10, 20, 30, 45 sebanyak 5 ml, dengan penggantian medium yang baru (Anonim, 2008). Baca serapan sampel menggunakan spektrofotometer pada panjang gelombang maksimum (Thakkar, 2009).

6. Analisis Data

Untuk melihat ada tidaknya perbedaan profil disolusi antara sampel pada medium HCl 0,1 N

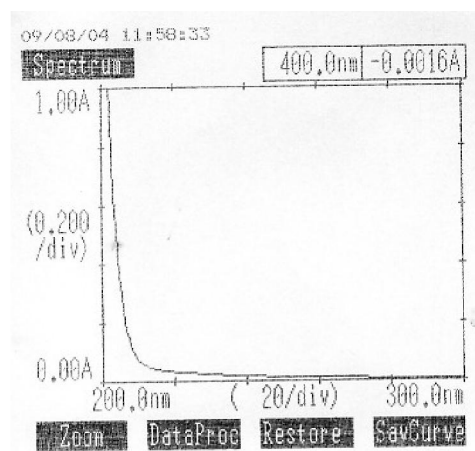
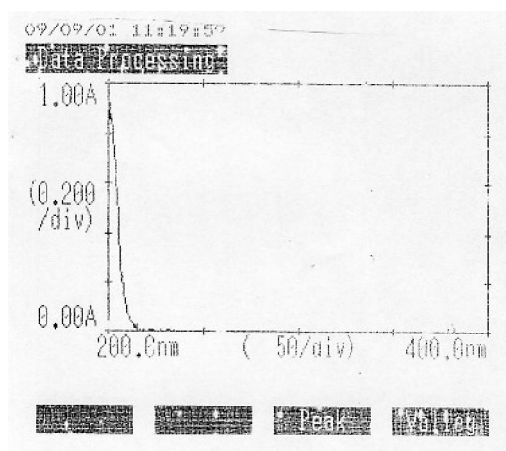
dengan medium dapar fosfat pH 7,4, serta membandingkan antara tablet Levofloksasin generik dengan non generik, maka data dianalisis secara statistik melalui uji t.

Hasil dan Pembahasan

Disolusi merupakan salah satu syarat yang ditentukan dalam Farmakope Indonesia yang harus dilakukan pada sediaan padat berupa tablet atau kapsul. Disolusi adalah proses melarutnya zat aktif bercampur dengan medium pembawanya. Disolusi yang baik dan cepat dari suatu sediaan maka akan membantu pada proses absorpsinya. Obat yang terabsorpsi akan memberikan respon farmakologi dan terapeutik (Sutriyo, 2005).

Penelitian ini menggunakan dua medium. Medium pertama bersifat

asam berasal dari larutan HCl 0,1 N. Medium HCl 0,1 N ini menggambarkan pH lambung (*gastrik*). Medium kedua bersifat basa lemah berupa dapar fosfat pH 7,4, menggambarkan pH usus (*intestinal*). Tujuan dari membedakan pH medium yaitu untuk mengamati apakah pH medium akan mempengaruhi profil disolusi tablet Levofloksasin. Medium yang telah dibuat, kemudian dibaca serapannya menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm. Pencarian panjang gelombang pelarut ini dimaksudkan untuk mengetahui serapan pelarut, sehingga apabila membaca serapan analit nantinya harus berada diatas panjang gelombang pelarut.



Gambar 1. Spektra Medium HCl 0,1 N (A) dan Dapar Fosfat pH 7,4 (B)

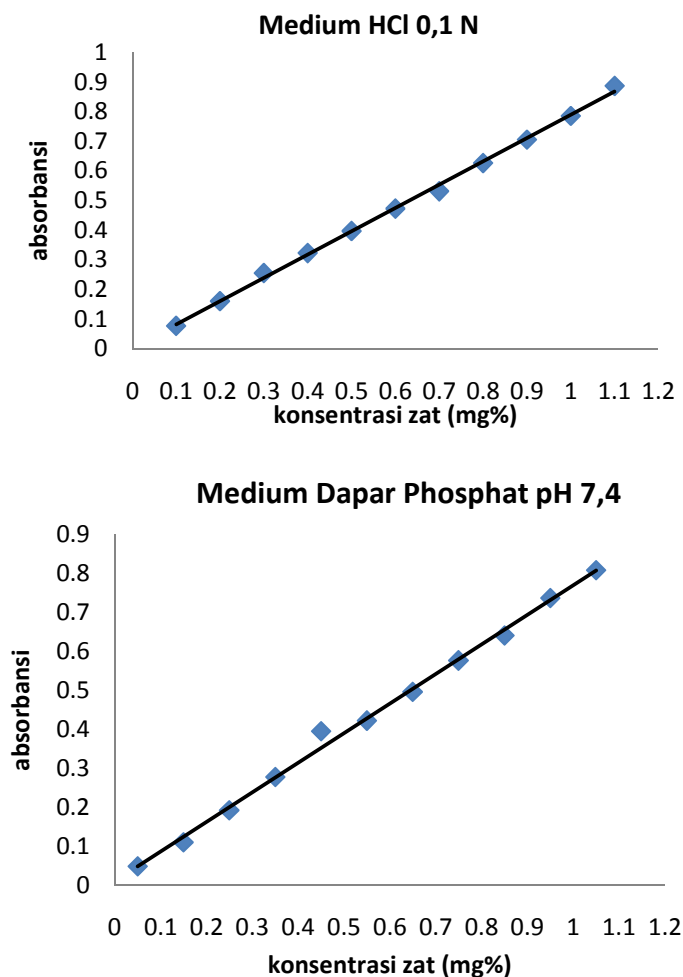
Hasil spektra medium HCl 0,1 N dan medium dapar fosfat pH 7,4 tidak ditemukan adanya serapan dalam rentang panjang gelombang daerah ultraviolet yaitu 200 hingga 400 nm, menandakan kedua pelarut tersebut tidak mengabsorpsi sinar pada daerah ultraviolet. Sebelum melakukan analisis atau validasi metode apapun, dilakukan penentuan panjang gelombang maksimum. Penentuan panjang gelombang maksimum perlu dilakukan untuk melihat pada panjang gelombang berapakah Levofloksasin memberikan serapan yang maksimum. Levofloksasin dapat diidentifikasi dengan spektrofotometer UV karena Levofloksasin memiliki elektron σ pada ikatan C-C, memiliki elektron π pada ikatan rangkap karbon yaitu adanya gugus kromofor, yang dapat menyerap dalam daerah ultraviolet (Roth, 1998).

Levofloksasin dalam medium HCl 0,1 N memiliki panjang gelombang maksimum 294 nm, sedangkan Levofloksasin dalam medium dapar fosfat pH 7,4 memiliki panjang gelombang maksimum pada 287,5 nm. Hasil ini sesuai dengan hasil dari penentuan panjang gelombang pada penelitian sebelumnya.

Levofloksasin memiliki panjang gelombang yang lebih besar dalam medium HCl 0,1 N, dikarenakan mengalami pergeseran merah atau batokromik. Pergeseran merah atau batokromik yaitu pergeseran panjang gelombang ke arah yang lebih panjang. Hal ini disebabkan karena adanya transisi $\pi \rightarrow \pi^*$ dengan bertambahnya kepolaran pelarut. Levofloksasin merupakan senyawa basa lemah, apabila berada pada daerah yang lebih asam akan terjadi ionisasi, proses ionisasi inilah yang menyebabkan seolah-olah gugus kromofor pada struktur Levofloksasin semakin banyak, sehingga dapat menyerap panjang gelombang lebih besar pada daerah ultraviolet. Selain itu, Levofloksasin juga mempunyai gugus auksokrom berupa $-NHCH_3$ yang akan memperlebar sistem kromofor dan menggeser maksimum absorpsi ke arah panjang gelombang yang lebih besar (Roth, 1998).

Kurva Baku Levofloksasin

Hubungan antara konsentrasi Levofloksasin dengan serapan digambarkan dalam suatu kurva dengan persamaan untuk medium HCl 0,1 N $Y = 0,7844 X + 0,0038$ ($r = 0,9990$) dan untuk medium dapar fosfat pH 7,4 $Y = 0,7597 X + 0,0103$ ($r = 0,9980$).



Gambar 3. Kurva Baku Levofloksasin

Nilai r penelitian ini mendekati 1 atau -1 (0,9990 dan 0,9980) maka dikatakan linier. Konsentrasi meningkat maka absorbansi meningkat. Hasil penelitian ini sesuai dengan ketentuan tersebut, sehingga hasil regresi yang berupa persamaan $Y = a + b X$ dapat digunakan untuk menghitung besaran yang dicari (Mursyidi, 2005).

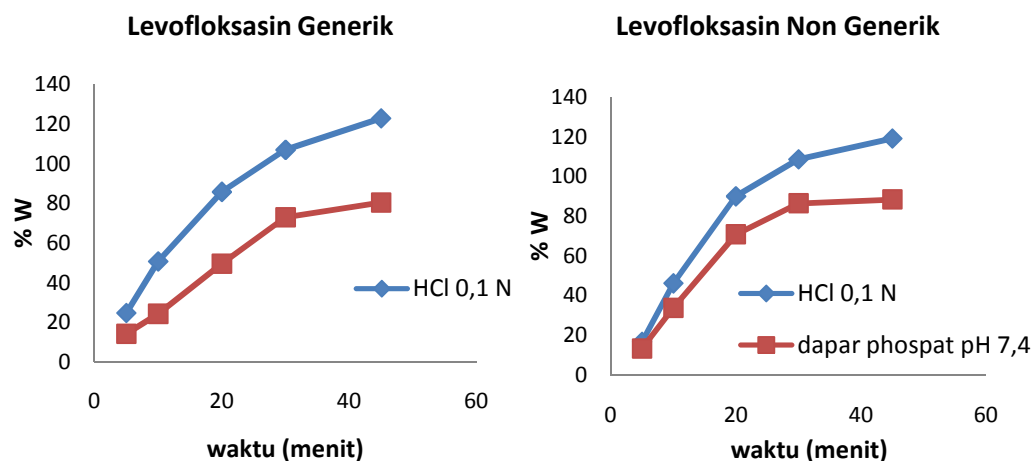
Keseeksamaan

Hasil uji keseeksamaan (presisi) menunjukkan Levofloksasin dalam medium HCl 0,1 N memiliki nilai RSD 2,09 % dan dalam medium dapar fosfat pH 7,4 memiliki nilai RSD 1,69%. Hasil uji presisi yang dapat diterima dengan baik adalah hasil uji presisi pada medium dapar fosfat pH 7,4, karena

nilai RSD < 2%. Walaupun nilai RSD Levofloksasin dalam medium HCl 0,1 N lebih dari 2 %, akan tetapi hasil uji presisi tersebut masih dapat diterima karena nilai SD < 2,5%. Uji keseksamaan bersifat fleksibel tergantung pada konsentrasi analit yang diperiksa, jumlah sampel, dan kondisi laboratorium. Pada analit yang mempunyai konsentrasi kecil toleransi RSD yang dapat diterima yaitu hingga 16 % (Harmita, 2004).

Disolusi

Profil disolusi yang lebih baik ditunjukkan pada profil disolusi Levofloksasin pada medium HCl 0,1 N. Levofloksasin lebih cepat melarut dalam medium HCl 0,1 N, dengan nilai kecepatan melepas dan melarutnya zat aktif dalam medium pembawanya pada waktu tertentu (% W) lebih besar dari pada dalam medium dapar fosfat pH 7,4.



Gambar 4. Perbandingan Profil Pelepasan Levofloksasin (%W) dalam Medium yang Berbeda

Tabel 1. Hasil % W pada menit ke- 45

Tablet	Replikasi	Medium HCl 0,1 N (%)	Medium Dapar Fosfat pH 7,4 (%)
Levofloksasin Generik	I	120,335	80,097
	II	117,041	80,409
	III	130,893	80,333
Levofloksasin non Generik	I	115,493	91,617
	II	131,772	81,571
	III	109,729	91,741

Terdapat perbedaan yang bermakna antara profil disolusi tablet Levofloksasin dalam medium HCl 0,1 N dengan medium dapar fosfat pH 7,4. Dilihat dari uji statistik (t test, dengan taraf kepercayaan 95%) dimana t hitung lebih besar dari pada t tabel (t hitung = 2,776). Tidak ada perbedaan yang bermakna antara tablet Levofloksasin generik dengan tablet Levofloksasin non generik (t hitung < t tabel).

Obat-obat yang bersifat sebagai elektrolit lemah misal asam dan basa lemah, besarnya ionisasi mempengaruhi laju pengangkutan obat. Bagian obat yang terionisasi mempunyai muatan dan menjadikannya lebih larut dalam air dari pada bagian obat yang tak terionkan. Levofloksasin lebih larut dalam media HCl 0,1 N, disebabkan karena sifat Levofloksasin yang berupa basa lemah. Dalam medium yang asam, maka Levofloksasin mengalami ionisasi. Membentuk garam yang lebih larut dalam air. Oleh karena itu, kecepatan pelarutan dalam medium HCl 0,1 N lebih tinggi dibandingkan dengan kecepatan pelarutan Levofloksasin dalam medium dapar fosfat pH 7,4 yang tidak mengalami ionisasi membentuk garam.

Hasil uji disolusi Levofloksasin menggambarkan profil disolusi yang tidak berbeda antara tablet Levofloksasin generik dengan non generik., sehingga kedua merk tersebut secara kualitas mempunyai kesamaan dalam hal keamanan dan keefektifitasannya yang ditunjukkan melalui uji disolusi. Oleh karena itu, perbedaan harga yang terlampau jauh tidak menjamin bahwa obat tersebut memiliki efikasi yang lebih baik dari obat generik.

Jumlah obat yang larut dalam satuan waktu tertentu, dinyatakan sebagai persentasi dari kandungan yang tertera dalam label, umumnya ditentukan dalam monografi. Dua sasaran dalam mengembangkan uji disolusi *in vitro* yaitu untuk menunjukkan penglepasan obat dari tablet hingga dapat mendekati 100%, dan laju penglepasan obat seragam pada setiap *batch* dan harus sama dengan dengan laju penglepasan dari *batch* yang telah dibuktikan bioavailabilitas dan efikasinya secara klinis. Batas disolusi tablet dijelaskan pada masing-masing monografi dan alat yang digunakan juga tercantum (Lachman, 1994).

Uji pelarutan menjadi suatu bagian dari prosedur pengendalian kualitas baku produk obat. Syarat pelarutan obat pada masing-masing monografi berbeda tiap menit yang ditentukan (30%, 35%, 70%, 75% dan 85%), karena pengaruh dari disintegrasi obat tersebut. USP menyatakan bahwa tidak kurang dari 75% melarut dalam 45 menit. Uji disolusi menggunakan 3 replikasi, akan tetapi jika obat tersebut menunjukkan hasil yang tidak sesuai dengan keterangan pada monografi maka menggunakan 6 tablet uji. Hasil dapat diterima jika semua hasil tidak kurang dari batas yang ditentukan pada monografi ditambah 5 % (Lachman, 1994).

Levofloksasin merupakan obat baru yang belum tercantum dalam monografi farmakope, sehingga tidak ada keterangan lebih jelas tentang ketentuan waktu dan persentasi pelarutnya. Oleh karena itu, pada penelitian ini mengikuti prosedur yang ditetapkan dalam USP yaitu bahwa tidak kurang dari 75% melarut dalam 45 menit. Dan agar dapat diterima dengan baik ada penambahan persentasi sebanyak 5%, sehingga hasil yang diperoleh untuk patokan profil pelepasan Levofloxacin adalah 80%.

Profil disolusi tablet Levofloxacin baik dalam media asam atau dapar, generik atau non generik menghasilkan profil disolusi lebih dari 80% pada menit ke 45.

Kesimpulan

Profil disolusi tablet Levofloksasin paling baik ditunjukkan dalam medium HCl 0,1 N. Tidak ada perbedaan hasil profil disolusi antara tablet Levofloksasin generik dengan tablet Levofloksasin non generik.

Daftar Pustaka

- BPOM, 2005, *Pedoman Uji Bioekuivalensi*, Badan Pengawas Obat dan Makanan, Jakarta
- Harianto, Sabarijah W., Fitri T., 2006, Perbandingan Mutu dan Harga Tablet Amoksilin 500 mg Generik dengan Non Generik yang Beredar di Pasaran, *Majalah Ilmu Kefarmasian*, Vol.III, No. 3, 127-142.
- Harmita, 2004, Petunjuk Pelaksanaan Validasi Metode dan Cara Perhitungannya, *Majalah Ilmu Kefarmasian* Vol. I, No.3, 117 – 135.
- Lachman, L., Herbert, A.L., Joseph L.K., editor, 1994, *Teori dan Praktik*

- Farmasi Industri*. Siti, S. , penerjemah, Terjemahan dari : *The Theory and Practise of Industrial Pharmacy*. UI Press Jakarta :.
- Mursyidi A, Abdul R, editor., 2005, *Pengantar Kimia Farmasi Analisis Volometri dan Gravimetri*, Pustaka Pelajar, Yogyakarta.
- Purwati N., 2005, *Profil Disolusi Theofilin dari Tablet Lepas Lambat Dengan Matriks Methocel K4M Premium Secara Intragranular pada pH Usus* [skripsi], Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Purwokerto.
- Roth HJ, Gottfried B., 1998, *Analisis Farmasi*, Sarjono K, Slamet I, penerjemah. Yogyakarta :
- Gadjah Mada University Press, Terjemahan dari : *Pharmacy Analysis*.
- Sultana N. et al., 2004, *Levofloxacin Interaction With Essential and Trace Element*. Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 17, No. 2, July 2004, pp 67-76.
- Sutriyo, Rosmaladewi, Febrian, H.F.. 2005, Pengaruh Polivinil Piroolidon Terhadap Laju Disolusi Furosemid dalam Sistem Dispersi Padat, *Majalah Ilmu Kefarmasian*, Vol. II, No. 1, 30-42.
- Thakkar , V.T., et al., 2009, *Goodness of Fit Model Dependent Approach for Release Kinetic of Levofloxacin Hemihydrates Floating Tablet*, e-mail: vtthakkar@rediffmail.com.